

コンプライアンス改善を目的としたテプレノン製
剤の臭い・味の客観的評価

Objective Evaluation of the Odor and Taste of the
Teprenone Products for the Improvement the
Treatment Compliance

井上裕^{*†}、武藤智葉、嶋崎広典、村田勇、木村昌行、
金本郁男

Yutaka Inoue^{*†}, Kazuha Mutou, Hironori Shimazaki,
Isamu Murata, Masayuki Kimura, Ikuo Kanamoto

城西大学薬学部医薬品安全性学講座[†]

Laboratory of Drug Safety Management, Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Josai University[†]

[†]埼玉県坂戸市けやき台 1-1;

1-1, Keyakidai, Sakado-shi, Saitama, 350-0295 Japan

E-mail: yinoue@josai.ac.jp

要 旨

胃潰瘍治療薬であるテプレノン細粒を用いて、においおよび味について、電子嗅覚・味覚センサおよびヒト官能試験との比較試験を行った。ヒト官能試験および電子嗅覚・味覚センサ測定の結果、においおよび味において各製剤間で違いが確認された。味覚センサによる主成分分析の結果より、第一主成分（PC1）において各製剤間に違いが確認された。各細粒製剤間におけるPC1の相違は甘味成分の強さに関与しているものと推察され、ヒト官能試験および電子嗅覚センサにおいて関連性があると考えられた。センサにより各製剤間の違いを明確に数値化および図式化されることは服用性や使用感向上の有効な手段と考えられ、ヒト官能試験に代わる情報提供手段の1つとして確立することができるのではないかと考えられる。

キーワード：テプレノン細粒、ヒト官能試験、電子嗅覚センサ、電子味覚センサ

緒言

後発医薬品とは、先発医薬品の特許期限が切れた後に市販される医薬品であり、薬効成分、含量および効能などが先発品のそれと同一で販売され、先発品の代替が可能な医薬品である¹⁾。しかし、医薬品の品質や情報提供不足、安定供給の面での問題点などが理由で普及が遅れている。また、味覚・嗅覚に関する規定というものはない。味覚は有効性や安全面に関与しないため評価対象になっていないものの、患者のコンプライアンスを考慮すると味覚・嗅覚も重要であると考えられる²⁾。例えば、内田らは味覚についての検討を行っており、マクロライド系医薬品の苦味を抑制することは服薬コンプライアンスの向上につながると報告している^{3,4)}。従来、においや味の評価はヒトを対象とするヒト官能試験を行っていたが、ヒトでは年齢や性別、また好みや感度の違いにより差が生じることがある⁵⁾。近年、味覚・嗅覚センサを用いた官能分析によりヒト官能試験と同様の評価が可能であると報告されている⁶⁾。ヒトの官能評価と同じように、機器によりにおいや味の「質」や「強さ」を数値化・図式化することができるならば、ヒトとしての主観が入らず客観的な評価手段として有効であると考えられる。また医薬品の剤形も患者のコンプライアンスに大きく影響する⁷⁾。幼児や嚥下困難な高齢者のために散剤、細粒、顆粒、OD錠などの剤形があるが⁸⁾、それらは口腔内での味覚や嗅覚などを刺激し服用に影響を与える可能性があると考えられる。現在多くの後発品

が発売されており、主成分は同一ではあるが、添加剤や製造工程の違いにより各製剤の味やにおいに大きな差が生じているものと思われる。

胃潰瘍治療薬に用いられるテプレノン[®]は、胃粘液増加作用を有する薬物であり、幅広く使用されている。テプレノン製剤は、カプセル剤と細粒剤が臨床では使用されており、嚥下困難の場合、あるいは簡易懸濁法にて投与する場合に細粒剤が繫用されている。テプレノン細粒剤は特異な臭いをもつことが知られている⁹⁾。また、先発品と後発品では含有する添加剤が異なることから、味の違いが生じることが予想される。しかしながら、テプレノン製剤の先発品と後発品でのヒト官能試験および味覚センサを用いた味覚や嗅覚、そして製剤の物理化学的性質の評価についての報告はない。そこで、本研究はテプレノン細粒を対象とし、ヒト官能試験および電子センサによる製剤のにおいおよび味の測定を行い、比較検討を行ったので報告する。

方法

1. 試薬

テプレノン製剤計4製剤を使用した。先発医薬品としてセルベックス[®]細粒10%(エーザイ株式会社)、後発医薬品としてアンタゴスチン細粒10%(株式会社陽進堂)、テプレノン細粒10%(トーワ株式会社)およびセフタック[®]細粒10%(沢井株式会社)である。各製剤に含有されている添加物を表1に示した。

2. ヒト官能試験

ヒト官能試験は被験者28名(男11女17、平均年齢

24±7.0) を対象に嗅覚および味覚試験を実施した。嗅覚試験は各テプレノン製剤 0.1 g を用いて行った。味覚試験は各製剤 0.1 g を被験者ごとに口腔内に含んだ後、評価を行った。なお、口に含んだ薬剤は評価後吐き出し、口腔内を 25 mL の水で 5 回うがいを行った。また、一つの試料につき試験の間隔は少なくとも 15 分間隔とした。評価方法は評定尺度法の Structure 尺度を用いて行った¹⁰⁾。嗅覚試験の評価項目は「におい」および「においの好ましさ」の 2 項目であり、味覚試験の評価項目は「甘味」、「苦味」、「酸味」、「塩味」、「溶け具合」および「ざらつき」の 6 項目について、単極尺度によりスコア化して段階評価(採点法)を行った。ヒト官能試験の結果は、統計解析ソフト“R”を用い、多重比較法としてノンパラメトリック法の Steel-Dwass 検定を行った。なお、ヒト官能試験は城西大学生命科学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

3. 電子嗅覚センサ(α -FOX)試験

電子嗅覚システム α FOX (アルファ・モス・ジャパン社製) を用いて、各テプレノン細粒剤 0.5 g を蒸留水 10 mL に分散させた試料についてそれぞれの測定を実施した。測定には、金属酸化物半導体センサを 18 個を用いて行った。解析には AlphaSoft 多変量解析機能により各製剤を比較した。

4. 電子味覚センサ(α -ASTREE)試験

電子味覚システム α ASTREE (アルファ・モス・ジャパン社製) を用い、各製剤 0.75 g を蒸留水 150 mL に投入し、センサーコンディショニングの後測定し

た。各製剤は測定開始から60秒後に投入し、測定開始から60、120、180、240、360および660秒後に測定した。測定には、7個のセンサーとAg/AgClとの電位差を用いて行った。味覚センサーによりTB-DSs製剤の溶解過程から得られたデータを用いて主成分分析を行った。解析には、AlphaSoftの多変量解析機能により各データを比較した。主成分分析(PCA)とは多変量解析手法であり、複数の結果変数から多変量データを統計解析学的に処理する手法である。つまり、主成分分析とはすべての味覚センサーデータを用いて、最も寄与した因子(第一主成分：PC1)もしくは2番目に寄与した因子(第二主成分：PC2)の相対寄与率因子を算出する手法である。また各製剤間の溶解過程における味の変化を比較するため、ユークリッド距離(重心間の距離)を用いて、時間の経過に伴う味の変化を測定した。例えば、試料 $P = (P_1, P_2, \dots, P_k)$ と試料 $Q = (Q_1, Q_2, \dots, Q_k)$ とのユークリッド距離は下記の式(1)で示される。

$$d_{pq} = \sqrt{\sum_{k=1}^7 (P_k - Q_k)^2} \quad (1)$$

d_{PQ} : 試料 P と試料 Q とのユークリッド距離

P: 試料 P の 0 秒時の出力値

Q: 試料 P の各測定時間での出力値

k: センサの種類 (ZZ, BA, BB, CA, GA, HA, and JB)

5. 電子顕微鏡(以下、SEM)観察

テブレノン細粒の形態は、日立社製(model S3000N)を用いて観察した。観察条件として、加速電圧15 kVとし、各試料はAu蒸着を行って観察した。

結果

1. ヒト官能試験

嗅覚試験の結果を図 1-a に示した。「におい」の項目において、においの強いものはアンタゴスチンであり、弱いものはセルベックスであった。「においの好ましさ」の項目において、セルベックスが他の製剤に比べて高いスコアを示したが有意差は認められなかった。

味覚試験での結果を図 1-b に示した。「甘味」の項目において甘味のスコアが高いものはテプレノンであり、低いスコアはアンタゴスチンであった。また、テプレノンとアンタゴスチン間 ($p < 0.01$) およびテプレノンとセフタック間 ($p < 0.01$) で有意差が認められた。「苦味」の項目において苦味のスコアが高いのはアンタゴスチンであり、低いスコアはセルベックスであった。「酸味」および「塩味」の項目は、他の項目と比較しスコアが低値を示した。「溶解具合」については、テプレノンが他の 3 製剤と比較して高いスコア ($p < 0.05$) を示した。「ざらつき」については、アンタゴスチンが高いスコアを示した。

2. 電子嗅覚センサによる評価

粉体試料および細粒を蒸留水に分散させた試料を用いて、電子嗅覚センサにより測定を行った。測定により得られたデータを用いて主成分分析を行った結果を図 2-a および図 2-b に示した。

粉体試料における第一主成分 (PC1 : 88.9%) は、各製剤間において、においの差が明確に確認された。第二主成分 (PC2 : 8.2%) では第一主成分と比較し低

値を示した。分散試料における第一主成分(PC1: 94.0%)は、セルベックス、テプレノンおよびセフタック間で同等であったが、アンタゴスチンのみ違いが確認された。第二主成分(PC2: 3.3%)では各製剤間に違いはなかった。

3. 電子味覚センサによる評価

電子味覚センサによる主成分分析の測定結果を図2-cに示した。第一主成分(PC1: 98.6%)において各製剤間全てにおいて明確な差が確認された。第二主成分(PC2: 0.88%)では各製剤間において同様な傾向を示した。また、各製剤とも時間の経過とともに、PC2に寄与する因子に変化が確認された。各製剤の重心間の距離(ユークリッド距離)を用いて、時間の経過に伴う味の変化の大きさを比較した結果を図3に示した。各製剤間で時間の経過とともに、ユークリッド距離は増加を示した。また、テプレノン細粒はユークリッド距離の変化が最も大きく、最も変化が小さかったものはアンタゴスチンであった。

4. 電子顕微鏡(SEM)による形状観察

電子顕微鏡の観察結果を図4に示した。セルベックスおよびアンタゴスチンの粒子は、粒子表面に細かい粒子が付着していることが確認された。テプレノンの粒子表面はセルベックス、アンタゴスチンおよびセフタックと比較して比較的なめらかであることが確認された。セフタックの粒子表面はやや粗雑で細かい粒子が少し付着していることが確認された。

考 察

本研究では、テプレノン細粒製剤を用いて、先発品と後発品間の味覚・嗅覚について、ヒト官能試験および味覚センサ・嗅覚センサで評価解析し比較検討を行った。

ヒト官能試験における甘味の評価では、粉体試料において、テプレノンとアンタゴスチンおよびテプレノンとセフタックの間に有意差が確認された(図1-b)。一方、味覚センサによる主成分分析の結果より、PC1において各製剤間に違いが確認された(図2-c)。各細粒製剤間におけるPC1の相違は甘味成分の強さに関与しているものと推察した。また、味覚センサの経時的なIndexの変化に注目すると、テプレノン、セフタックおよびセルベックスは時間の経過とともにIndexが上にシフトしたが、アンタゴスチンのIndexは変化が認められなかった。このことから、主成分分析におけるPC1とヒト官能試験における「甘味」の評価に関連性があると考えられた。ざらつきについては、SEMの結果より粒子表面や製剤の溶解性の違いが影響しているものと推察した。

図1-bの味覚試験の結果、甘味の項目において、最も甘味の強いものはテプレノンとなり、次いでセルベックス、セフタックおよびアンタゴスチンとなった。これは4製剤すべてに一般的に甘味料として用いられるD-マンニトールが含有されていることが要因であると考えられる。さらにテプレノンにはD-マンニトールの他に香料も含まれているため甘味がより強く感じられたのではないかと推察した。苦

味の項目において、苦味が強いものはアンタゴスチンとなった。この苦味はテプレノン成分に起因しているものと推察され、各製剤での粒子表面のコーティングの違いによる、主薬の溶出速度の差によって苦味に違いが出たものと考えられた。酸味および塩味の項目において、酸味および塩味は他の項目と比較し評価スコアは低値を示したことから、味への影響は小さいものと考えられた。

図3のユークリッド距離は時間の経過に伴う味の変化する大きさを示したものである。テプレノンは時間の経過とともに味の変化が大きいことが示された。このことによりテプレノンでは製剤を水に分散させ服用する場合、時間の経過により味に違いがあることが確認された。徳山らはファモチジン口腔内崩壊錠を用いて味覚と溶出性の関係について検討を行ったところ、甘味に起因するアスパルテームの溶出率とヒト官能試験における甘味は相関せず、アスパルテームの溶出プロファイルのみで甘さを評価することは困難であるとしている。その理由として、製剤中に含まれる様々な添加剤によって、甘味や苦味がマスクされてしまうのではないかと推察している¹¹⁾。テプレノン製剤においてはSEMの観察より、テプレノンの粒子表面はセルベックス、アンタゴスチンおよびセフタックに比べ、粒子表面が滑らかな形状をしていることが観察されたことから(図4)、各製剤に含まれる添加剤の種類や量の違い、そして、製造過程の違いにより粒子表面の形状が細粒の溶解性に寄与し、ユークリッド距離による味の

変化の違いを反映しているのではないかと推察した。

嗅覚センサの第一主成分において、粉体試料では各製剤とも違いが見られたが、アンタゴスチンのみに違いが確認されたことは、ヒト官能試験では認識困難な領域を電子嗅覚センサは認識できることが示唆された。これは各製剤に含まれている添加物の含量の有無、または種類の違いによるものと推察される。テプレノンは嗅覚センサにおいて、粉体状態では他の製剤と異なる結果となったが、分散試料ではセルベックスおよびセフタックと同等な値を示した。この要因はセルベックスおよびセフタックに含まれる添加物がほぼ同様なため、同等の結果となったものと推察された。

今回の結果より、味覚センサを用いることで各製剤間の違いを明確に数値化および図式化することが可能であった。このように、味覚センサを用いて、製剤間を客観的に分析することで、ヒト官能試験をサポートすることができると考えられた。今後、味覚センサの結果を客観的な分析結果として活用し、ヒト官能試験で再現することで、より効率的に医薬品の品質評価や新規剤形の開発を行うことが可能となり、味覚および嗅覚センサの幅広い応用が期待できるものと考えられる。

謝辞 本研究に際し、御指導並びに御鞭撻を賜りましたアルファ・モス・ジャパン株式会社の平沼孝太様、矢島敏行様に深甚なる謝意を表します。

引用文献

1. N. Nagai, T. Murao *et al.* : Improvement of Dissolution Test Using Microdialysis Method, *YAKUGAKU ZASSHI*, **129**, 1515-1521 (2009).
2. 李 超 悉 , 阪 本 光 男 ほ か : 苦 味 薬 物 を マ ス キ ン グ し た 口 腔 内 速 崩 壊 錠 の 開 発 , 薬 剤 学 , **70**, 141-150 (2010).
3. T. Ishizaka, S. Okada *et al.* : The suppression of enhanced bitterness intensity of macrolide dry syrup mixed with an acidic powder, *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1452-1457 (2007).
4. M. Hazekawa, T. Morisaki *et al.* : Predicting Bitterness of Clarithromycin Dry Syrups When in Mouth with acidic sports drink or Taken Together With Mucodyne[®] Dry Syrup, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **36**, 262-269 (2010).
5. 朝 倉 康 夫 : 官 能 評 価 に 用 い ら れ る 統 計 手 法 , *J. ASEV Jpn*, **8**, 105-111 (1997).
6. 小 島 洋 一 郎 , 三 上 剛 : 味 覚 セ ン サ の 開 発 に 向 け た 機 器 分 析 デ ー タ と 情 報 処 理 手 法 に よ る 基 礎 的 評 価 , 日 本 味 と 匂 学 会 誌 , **16** , 513-516 (2009).
7. 福 井 篤 子 : 漢 方 薬 な ど の 生 薬 製 剤 に 適 す る ” 漢 方 薬 服 用 ゼ リ ー “ の 開 発 , *PHARM. TECH. JAPAN*, **24**, 101-104 (2008).
8. A. Kashima, H. Yabuki *et al.* : Quality Evaluation of Original and generic Products of Theophylline Sustained-release Dry-Syrup preparations, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 1088-1093 (2006).
9. 医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム セ ル ベ ッ ク ス 細

粒[®]10% 2010年6月改訂（改訂第7版） エーザイ株式会社

10. 加賀谷隆彦、井上岳ほか：アセトアミノフェン小児用ドライシロップ剤の味覚評価（苦味マスキングに関する評価 第1報），薬剤学 **68**，281-289（2008）.
11. E. Tokuyama, C. Matsunaga *et al.*： Famotidine Orally Disintegrating Tablets: Bitterness Comparison of Original and Generic Products, *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 382-387 (2010).

CAPTION

表 1 テプレノン細粒に含まれる添加剤

図 1 ヒト官能試験におけるおいと味の評価

a) においの評価 b) 味の評価 *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

図 2 電子嗅覚および電子味覚センサによる分析

a) 電子嗅覚センサによる主成分分析（粉体試料）.

b) 電子嗅覚センサによる主成分分析（分散試料）

c) 電子味覚センサによる主成分分析

* T値は試料投入後からの経過時間 T(秒)における実測値：T1=60秒，T2=120秒，T3=180秒，T4=240秒，T5=360秒，T6=660秒

図 3 味覚センサによるユークリッド距離

図 4 電子顕微鏡観察によるテプレノン細粒の形状

a) セルベックス（×300），b) アンタゴスチン（×350），c) テプレノン（×250），d) セフタック（×350）

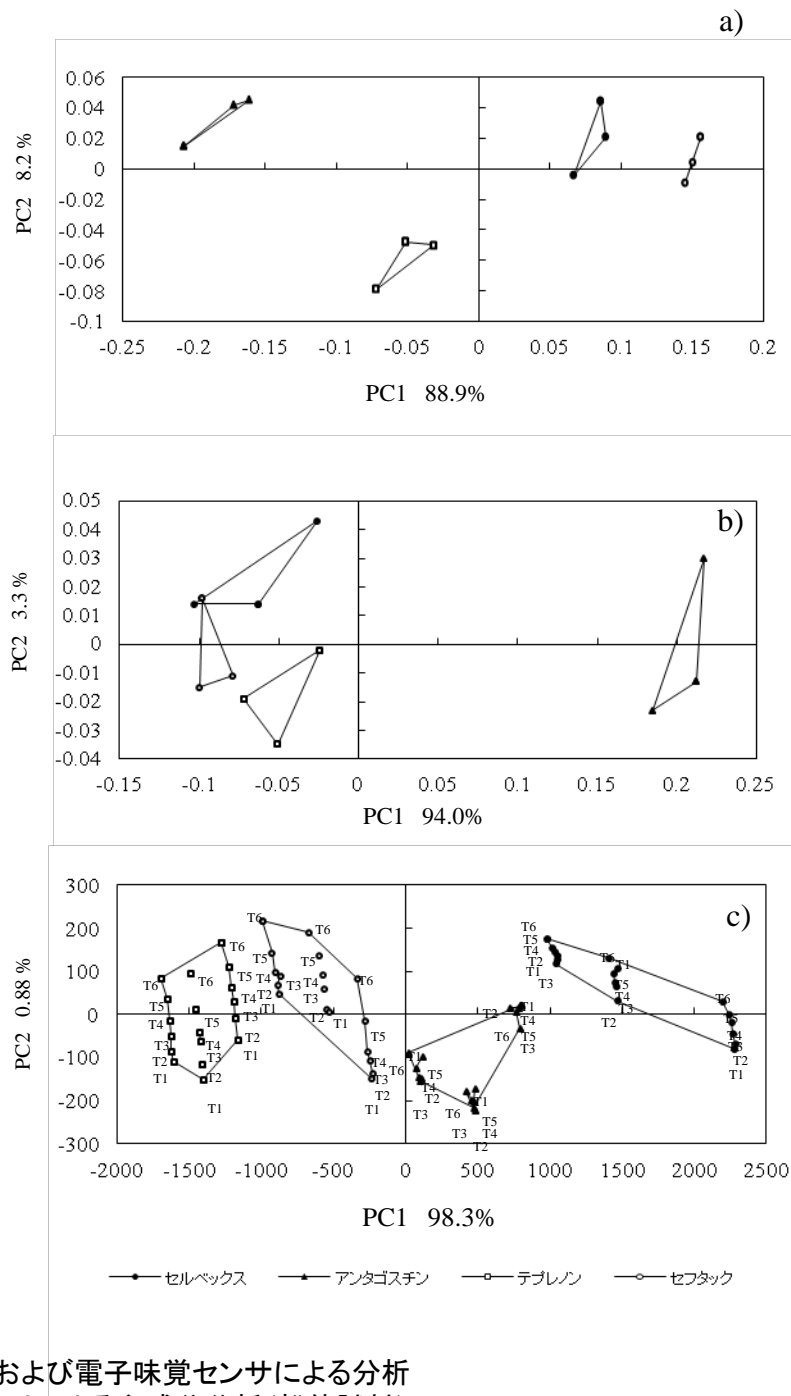


図2 電子嗅覚および電子味覚センサによる分析

a) 電子嗅覚センサによる主成分分析(粉体試料)

b) 電子嗅覚センサによる主成分分析(分散試料)

c) 電子味覚センサによる主成分分析

* T値は試料投入後からの経過時間T(秒)における実測値: T1=60秒, T2=120秒, T3=180秒, T4=240秒, T5=360秒, T6=660秒